

DER EINFLUSS HOHER KOCHSALZGABEN AUF DIE AUSSCHIEDUNG
VON ALDOSTERON, NATRIUM UND PREGNANDIOL
BEI GESUNDEN SCHWANGEREN

von

ELKE KRAMP

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0037



Aus der Universitäts-Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. K. Thomsen

DER EINFLUSS HOHER KOCHSALZGABEN AUF DIE AUSSCHIEDUNG
VON ALDOSTERON, NATRIUM UND PREGNANDIOL
BEI GESUNDEN SCHWANGEREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ELKE KRAMP

aus Trier

MAINZ 1965

Dekan: Professpr Dr.med. Günter Korting

Referent: Professor Dr.med. Günter Stark

Korreferent: Professor Dr.med. Klaus Thomsen

Tag der mündl.Prüfung: 13.Dezember 1965

Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

EINLEITUNG

Während einer normalen Schwangerschaft steigt die Sekretion von Progesteron stetig an (HOFFMAN und v.LAM, ZANDER). Die Pregnandiolausscheidung zeigt einen dazu parallelen Verlauf (HAMBLEN et al., HOFFMAN und v.LAM, KAISER: Fermente, Hormone, Vitamine). Pregnandiol ist das Hauptausscheidungsprodukt des Progesterons (HEARD, BAULD und HOFFMAN). Es wurde zuerst von BUTENANDT im Schwangerenurin gefunden, wo es als wasserlösliches glucuronsaures Natriumsalz vorliegt (HUEBNER, OVERMAN und LINK). Verabreicht man Nichtschwangeren eine bestimmte Menge Progesteron, so findet man 15% als Pregnandiol im Urin (SOMMERVILLE und MARRIAN). Denselben Betrag findet man bei Schwangeren, die radioaktiv markiertes Progesteron erhielten (PEARLMAN). Der hohe Progesteronspiegel im Blut kommt zustande durch Sekretion des Corpus luteum graviditatis und der Placenta, deren Trophoblast schon vom zweiten Monat an sezerniert (ZANDER). Ab dem 4.Schwangerschaftsmonat übernehmen die Chorionepithelien der Placenta den Hauptteil der Bildung des Progesterons, die im 10.Schwangerschaftsmonat ihren Höhepunkt erreicht (HOFFMAN und v.LAM, KAUFMANN et al., ZANDER).

Diese hohe Progesteronsekretion ist wahrscheinlich notwendig, um die Schwangerschaft zu erhalten, und zwar durch die Wirkungen, die dieses Hormon auf die Genitalorgane entfaltet. LANDAU und seine Mitarbeiter stellten fest, daß Progesterongaben in Dosen, wie sie in der Schwangerschaft vorkommen (100 - 200 mg/Tag), eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin hervorrufen (LANDAU et al. 1955, LANDAU et al. 1957, LANDAU et al. 1960, LANDAU und LUGIBIHL 1961). Auffällig war, daß diese erhöhte Elektrolytausscheidung nicht ausgelöst werden konnte bei adrenaletomierten Patienten und Addisonkranken, die nicht mit Aldosteron oder Desoxycorticosteron substituiert wurden (LANDAU et al. 1956, LANDAU et al. 1957, LANDAU et LUGIBIHL 1958). Daraus glaubten sie schließen zu können, daß die Wirkung des Progesterons der Mineralocorticoidwirkung am distalen Nierentubulus entgegengesetzt ist. Damit ist allerdings dieser Wirkungsmechanismus nicht bewiesen, denn es ist denkbar, daß Addisonkranke so verarmt an Elektrolyten sind, daß eine Progesterongabe keine Natriurese auslösen kann.

Am Ende der Gravidität ist die Aldosteronausscheidung auf das 10 - 20-Fache erhöht gegenüber Nichtschwangeren (CONTI et al., BARNES und QUILLIGAN,

JONES et al., KOCZOREK et al., LOUROS et al., MUTTI und RAGUCCI, RINSLER und RIGBY, STARK, VENNING et al.). Die Erhöhung kommt zustande durch vermehrte Sekretion der Nebennierenrinde der Mutter (BAULIEU, KRIEGER et al., STARK). Die Nebennierenrinde des Feten und die Placenta (BERLINER, STÄMMLER) konnten als Hormonquelle ausgeschlossen werden (MULLER, NEHER und STARK). Außer der vermehrten Bildung in der Nebennierenrinde der Mutter ist in der Schwangerschaft auch der Abbau des Hormons geringer als bei Nichtschwangeren (JONES et al., STARK).

Aldosteron ist das am stärksten wirksame Mineralocorticoid. Um seine erhöhte Bildung in der Schwangerschaft zu erklären, stellten MARTIN und MILLS, gründend auf den Arbeiten von LANDAU, folgende Hypothese auf: Das in der Schwangerschaft stark vermehrt gebildete Progesteron soll den Reiz für die vermehrte Bildung des Aldosteron darstellen, um die durch Progesteron hervorgerufene Natriurese zu kompensieren und einen Elektrolytverlust zu vermeiden. Andererseits ist bekannt, daß der Natriumbestand des Organismus ein Faktor in der Steuerung des Aldosteronstoffwechsels darstellt (COX et al., CRABBÉ et al., GROSS, KUMAR et al., LUETSCHER und AXELROD). Die vorliegende Arbeit sollte zur Klärung der Frage beitragen, ob eine funktionelle Beziehung zwischen den beiden Hormonen besteht, und ob Progesteron für den Elektrolythaushalt der Schwangeren Bedeutung hat.

Zu diesem Zweck wurden 14 gesunde Schwangere im letzten Drittel der Gravidität mit hohen Kochsalzgaben belastet. Geprüft wurde die Ausscheidung von Aldosteron (bei 11 Patientinnen), Natrium und Pregnan diol (bei 14 Patientinnen).

MATERIAL UND METHODE

Zur Untersuchung kamen 14 gesunde Schwangere im 6. - 10. Monat der Gravidität. Die Patientinnen erhielten eine Standardkost, die zwischen 3 und 8g Kochsalz/Tag enthielt. Der Urin wurde quantitativ gesammelt.

Der Versuch bestand aus einer 5-tägigen Vor-, einer 10-tägigen Versuchs- und einer 2-tägigen Nachperiode (außer Fall 14, bei dem die Versuchsperiode nur 5 Tage dauerte und Fall 10 und 11, wo wegen der einsetzenden Geburt der Versuch nicht zu Ende geführt werden konnte). Um Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Kanal zu vermeiden, wurde das Kochsalz intravenös zugeführt (1,8%-ige Lösung in 1000 ml = 18 g NaCl = 308 mval Na). Alle Infusionen wurden von den Patientinnen reaktionslos vertragen. Der Nachweis des Aldosterons im Urin erfolgte nach der von NEHER und WETTSTEIN (1955 und 1956) angegebenen Methode, der von Natrium flammenphotometrisch (HERMANN). Die Pregnan diolbestimmung wurde nach Extraktion des Pregnandiols aus dem Urin mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nach WALDI durchgeführt.

Die Aldosteronbestimmung

Der 24-Stunden-Urin wurde gesammelt und gemessen, wobei aber nicht mehr als 1000 ml zur Extraktion verwendet wurden. Der Urin wurde angesäuert auf pH 1,5 (Prüfung mit Indikatorpapier) und bei 18°C für 24 Stunden zur Hydrolyse stehen gelassen. Anschließend wurde der Urin 4-mal für 20 Minuten mit Chloroform im Volumenverhältnis 5:1 extrahiert. Die vier Chloroformphasen wurden vereinigt und einmal mit 10%-iger NaOH und dreimal mit Aqua dest. im Verhältnis Urin : Waschmittel 25:1 gewaschen. Die Trocknung geschah mit möglichst wenig wasserfreiem Natriumsulfat. Die völlig klare und filtrierte Lösung wurde dann mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe im Vakuum bei maximal 50°C eingedampft. Der so gewonnene Extrakt wurde in einer Mischung von Methanol-Chloroform (1:1) gelöst und papierchromatographisch aufgetrennt.

Papierchromatographie (ZAFFARONI-System)

Whatmanpapier Nr.1 wurde mit 30%-igem Formamid (gelöst in Aceton) imprägniert. Der gelöste Extrakt wurde mit einer Mikropipette, pro Blatt etwa 10 mg, strichförmig auf einer Breite von 8 - 10 cm aufgetragen. Auf den am Rande eines jeden Bogens sich befindenden 2 - 3 cm breiten Teststreifen kamen die Testsubstanzen Aldosteron und Cortisol. Als Lösungsmittelsystem

wurde formamidgesättigtes Chloroform verwandt. Das erste Chromatogramm lief etwa 2 - 3 Stunden. Danach wurden die Chromatogramme getrocknet und Foto-prints angefertigt. Auf Grund letzterer konnten die Aldosteron- und Cortisonbande sowie Cortisolbande anhand der mitgelaufenen Testsubstanzen festgestellt werden.

Die ausgeschnittenen Aldosteron-Cortisonbande wurden mit 20%-igem Methanol eluiert und die Lösungen eingedampft. Der so gewonnene Extrakt wurde im zweiten Chromatogramm weiter aufgetrennt.

Papierchromatographie (Bush-C-System)

Die Extrakte wurden in Methanol-Chloroform (1 : 1) gelöst und auf dem Papier (Whatman Nr.1) aufgetragen. Daneben wurden die Testsubstanzen Aldosteron und Cortison in entsprechender Verdünnung auf den jeweiligen Streifen ebenfalls aufgetragen. Die Papiere wurden für die Zeit von 5 - 8 Stunden im Chromatographietank oder -gefäß äquilibriert. Danach liefen die Extrakte im Lösungsmittelsystem aus Toluol-Essigester-Methanol-Wasser (45 : 5 : 25 : 25). Die Laufzeit betrug 5 - 8 Stunden. Dann wurden die Chromatogramme getrocknet und ausgewertet.

AUSWERTUNG

Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte durch Benutzung von zwei kombinierten Reaktionen, von denen eine die reduzierte γ -Ketolseitenkette (BTR), die andere die Δ -4-3-Keton-Gruppierung (NaOH-Fluoreszenz) des Aldosterons anzeigt.

Blautetrazolium-Reaktion (BTR): Die Streifen wurden rasch durch eine alkalische Blautetrazoliumlösung in einer gut gefüllten flachen Schale mit Hilfe eines Glasstabes gezogen. Da, wo sich reduzierende Verbindungen wie Aldosteron, Cortison und Cortisol befinden, entstehen blaue bis blauviolette Flecken.

NaOH-Fluoreszenz: Nachdem die Streifen mit der BTR behandelt wurden, wurden sie für einen Zeitraum von 30 Minuten bei 120°C erhitzt und danach die Natriumlaugenfluoreszenz bei einer Wellenlänge von 360 m μ beurteilt.

Die erreichte Nachweisgrenze lag bei 0,5 γ Aldosteron, die Fehlerbreite betrug 25%. Die Ergebnisse wurden auf den 24-Stunden-Urin umgerechnet.

Die Natriumbestimmung

Die quantitative Natriumbestimmung wurde mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" im Urin durchgeführt. Mit Hilfe einer Standardlösung, die das Natrium in definierter Menge enthielt, wurde die Eichung der Skala, von der die Werte direkt abgelesen wurden, vorgenommen. Vom 24-Stunden-Urin wurde 1 ml abgenommen und im Verhältnis 1 : 200 mit Aqua dest. verdünnt.

Nachdem an dem Photometer durch Betätigen des Elementwahlschalters das entsprechende Filter eingeschaltet war - für Natrium: Na-Linie 589 m μ - und das Gerät geeicht war, wurde gemessen.

Die Pregnan diolbestimmung

1. Hydrolyse und Extraktion:

Vom Sammelurin eines Tages wurden 10 ml abgenommen und filtriert. Der filtrierte Urin wurde mit Aqua dest. auf 20 ml verdünnt, 2 ml konzentrierte Salzsäure wurden hinzugefügt. Dieses Gemisch wurde im Wasserbad schnell auf 90°C erhitzt und 10 Minuten lang bei 90°C hydrolysiert. Dann wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt. Der hydrolysierte Urin wurde dreimal im Scheidetrichter mit je 25 ml Cyclohexan ausgeschüttelt, nach jedem Schütteln wurde der Urin exakt abgelassen. Bei Emulsionsbildung wurden 2 - 3 ml 1n-Natronlauge dazugegeben. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit 1n-Natronlauge und zweimal mit Wasser gereinigt. Mit getrocknetem Natriumsulfat wurde das noch im Extrakt verbliebene Wasser gebunden. Der Extrakt wurde im Wasserbad mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe im Vakuum bei 50°C eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, durch Watte quantitativ in Spitzgläser übergespült und nochmals eingedampft bei 50-60°C.

2. Dünnschichtchromatographie:

Aus 20 g Kieselgel und 40 ml Aqua dest. wurde ein dünnflüssiger Brei hergestellt. Damit wurden 5 Glasplatten bestrichen, die anschließend 30 Minuten lang bei 110°C getrocknet wurden. Als Vergleichssubstanz diente 0,25%-ige Pregnan diollösung in absolutem Alkohol, die auf die Platte aufgetragen wurde in den Konzentrationen 2' - 9', wobei 2' der Testsubstanz 1 γ Pregnan diol entsprachen. 1' ist eine Mengenangabe für die Lösung und bezieht sich auf die Umdrehungen, die beim Auftragen mit der Spritze vollführt werden.

1' = 0,0002 ml. Es wurde eine Agla-Mikrospritze benutzt.

Die Extrakte in den Spitzgläsern wurden in 0,5 ml Chloroform gelöst und

zweimal in jeweils verschiedener Menge auf die Platte aufgetragen. Diese wurde dann eine Stunde lang in eine feuchte Kammer gebracht.

Die feuchte Kammer bestand aus einem Glastrog, der mit 100 ml eines Chloroform-Aceton-Gemisches als Lösungsmittel im Verhältnis 80 : 20 gefüllt war. Die Laufzeit betrug bei Zimmertemperatur 60 Minuten.

Zum Anfärben wurde die Platte mit 40%-iger o-Phosphorsäure besprüht und anschließend 45 - 60 Minuten lang im Trockenschrank bei 110°C getrocknet.

Das Pregnan diol bildete auf der Platte braune Flecke. Die quantitative Bestimmung erfolgte durch Vergleich mit der Testsubstanz. Nach Besprühen der Platte mit Phosphormolybdänsäure war das Pregnan diol grünblau gefärbt. Es wurde ein zweites Mal ausgewertet. Die gefundenen Mengen wurden auf die 24-Stunden-Menge des Urins umgerechnet.

STATISTISCHE METHODIK

Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Für die einzelnen Versuchstage wurden Durchschnittswert $\bar{x}$ und die Standardabweichung $s_{\bar{x}}$ errechnet.

Der Berechnung lagen folgende Formeln zugrunde:

Durchschnittswert der Einzelwerte:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

n=Zahl der Fälle pro Tag

Varianz der Einzelwerte:

$$s_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Standardabweichung der Einzelwerte:

$$s_x = \sqrt{s_x^2}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

Zur Prüfung, ob zwischen der Versuchsperiode, die in die Gruppen I (1.-3. Tag), II (4.-6. Tag) und III (7.-10. Tag) geteilt wurde und der Nachperiode gegenüber der Vorperiode wesentliche, d.h. über den Zufall hinausgehende Unterschiede vorhanden waren, wurden aus den verschiedenen Tageseinzelnwerten der zu vergleichenden Zeitabschnitte Durchschnittswerte für jeden Fall errechnet. Diese Durchschnittswerte stellten die eigentlichen Vergleichswerte dar. Sie wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben untersucht. Dabei kamen folgende Formeln zu Anwendung:

Durchschnittswerte der Differenzen (d_i) zwischen den Vergleichswerten:

n = Zahl der Differenzen zwischen den Vergleichswerten:

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n}$$

Varianz:

$$s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n - 1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n d_i)^2}{n}}{n - 1}$$

Standardabweichung:

$$s_d = \sqrt{s_d^2}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}} \quad t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} \quad \text{Freiheitsgrad } n - 1$$

Ein Ergebnis galt als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5% betrug.

$$P \leq 0,05 = 5\%$$

P wurde abgelesen aus Geigytabellen in Abhängigkeit von Freiheitsgraden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Bei allen Patientinnen war die Aldosteronausscheidung während der Belastung mit Kochsalzinfusionen deutlich vermindert. (Siehe Tab.1 und Abbildungen 1 - 15). Die Werte sind zum Teil auf Normalwerte von Nichtschwangeren gesenkt. Die Ausscheidungswerte von Natrium (s. Tab.2 und die Abbildungen 1 - 15) sind - wie bei der hohen Zufuhr zu erwarten war - gegenüber der Vorperiode signifikant erhöht. Stellt man aber Ein- und Ausfuhr gegenüber, so ist eine deutliche Natriumretention festzustellen, am auffallendsten in den ersten Tagen der Kochsalzbelastung. Am Ende der Hauptperiode scheinen sich Ein- und Ausfuhr auszugleichen. Die Pregnandiolausscheidung (s. Tab.3 und die Abbildungen 1 - 15) verhält sich bei den untersuchten Patientinnen nicht so einheitlich wie die Aldosteron- und Natriumausscheidung. Während sich bei den statistischen Berechnungen ein signifikanter Abfall für die letzten zwei Drittel der Hauptperiode gegenüber der Vorperiode ergibt, sieht man bei Betrachtung der Einzelfälle nur in 8 von 14 Fällen einen deutlichen Abfall der Pregnandiolausscheidung, besonders in den letzten 4 Tagen der Kochsalzbelastung. In der Nachperiode erreichen auch hier die Werte, ebenso wie bei Aldosteron und Natrium, wieder bald die Höhe der Ausgangswerte der Vorperiode.

Diese Befunde stimmen mit denen von EHRLICH und Mitarb. im wesentlichen überein. Diese sahen - sie untersuchten allerdings nur drei gesunde Schwangere am Ende der Gravidität - nach einer Kochsalzbelastung von 6 - 12 g/Tag eine deutliche Senkung der Aldosteron- und Pregnandiolausscheidung und eine Zunahme der Natriumausscheidung. Infolge des unerwarteten Abfalls von Pregnandiol auf die Kochsalzbelastung hin rechnen sie mit der Möglichkeit, daß Progesteron einen aktiven Regulator des Elektrolytstoffwechsels darstellt, und sie nehmen an, daß die Progesteronsekretion von denselben Faktoren direkt oder indirekt beeinflusst wird wie die Aldosteronsekretion. Da die Schwangerschaft trotz des verminderten Progesteronspiegels ungestört verlief, schließen sie, daß ein solcher Überfluß an Progesteron vorhanden ist, daß Schwankungen im Blutspiegel ohne Beeinträchtigung der Schangerschaft erfolgen könnten.

Im Sinne ihrer Hypothese verwenden sie auch Befunde bei Addisonkranken. Bei schwangeren Addisonpatientinnen wurde eine niedrigere Pregnandiolausscheidung gefunden als bei Gesunden (KAISER). Erst bei einer Substitution, die um ein Vielfaches höher lag als die normal notwendige, stieg die Pregnandiolausscheidung auf Normwerte an (VENNING et al.). Indessen ist aber

Tabelle 1

Der Einfluss hoher Na-Cl-Gaben auf die Ausscheidung von
Aldosteron (in $\mu\text{g}/\text{die}$)

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode					Nachperiode											
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2					
1	32,5	35,0	70,0	48,0	48,0	29,7	37,5	10,0	20,0	15,0	12,6	22,0	13,5	26,2	23,7	48,6	30,0					
2	215,0	-	31,3	115,0	125,0	120,0	18,0	8,0	14,0	22,8	24,3	15,5	30,6	91,8	9,3	140,0	137,8					
3	110,0	54,0	52,0	60,0	60,0	84,0	29,0	52,8	68,2	12,4	29,7	42,0	46,8	50,0	43,5	110,0	108,0					
4	15,0	14,0	36,0	56,0	38,0	44,0	14,0	24,8	7,9	12,0	4,9	18,2	4,6	9,8	9,6	11,2	5,6					
5	6,2	5,4	45,2	42,0	13,0	44,0	10,5	8,5	6,5	4,4	11,3	3,6	23,0	5,2	1,8	52,5	47,3					
6	13,3	22,5	31,2	13,2	22,9	50,7	7,4	14,0	35,2	15,9	1,5	3,5	13,0	6,0	13,0	29,8	34,5					
7	45,6	84,0	29,0	66,0	35,0	11,0	24,3	7,2	32,1	3,7	3,1	20,2	21,9	26,6	16,0	20,8	14,9					
8	37,4	65,0	90,0	52,0	71,0	48,0	36,0	7,5	18,5	4,0	9,0	13,6	13,8	12,0	4,3	33,0	55,0					
9	18,4	20,0	17,0	7,5	8,8	12,0	33,0	15,8	5,8	10,0	6,3	1,3	-	9,9	11,2	15,8	20,0					
10	13,3	21,0	34,0	32,4	30,0	40,0	21,0	17,1	1,9	8,1	6,8											
11	57,2	-	-	110,5	162,5	-	19,2	25,5	12,8													
12																						
13																						
14																						
$\bar{x}$	55	39	43	55	58	48	23	17	20	11	11	16	21	18	15	51	56					
s	21	9	7	10	15	10	3	4	6	2	3	4	5	5	4	15	15					
$\bar{x}$	Vorperiode					I +					II +					III +					IV +	
$\bar{x}$						-2 3,96					- 3 2,25					- 2 9,85					3,04	
$\bar{x}$						9,72					8, 95					8, 14					7,83	
$\bar{x}$						0,02					0,001					0,01					0,7	

Tabelle 2

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben bei gesunden
Schwangeren auf die Ausscheidung von Natrium
(mval/die)

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode						
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2					
1	186,0	107,5	128,5	49,2	75,4	220,2	200,1	210,0	214,2	183,0	304,0	203,4	209,4	229,2	124,0	124,1	129,8					
2	118,3	72,0	24,2	32,3	34,4	105,1	204,0	246,3	215,7	198,6	206,7	215,1	142,0	160,0	158,0	23,8	72,0					
3	303,0	219,6	212,4	178,8	201,4	282,6	270,0	284,1	267,3	287,1	270,3	230,7	257,1	303,6	277,5	214,5	145,9					
4	245,7	254,1	199,8	123,0	86,4	152,4	230,1	294,0	251,0	234,0	228,6	218,7	188,5	231,6	201,9	171,4	108,0					
5	170,0	123,0	131,0	110,0	133,0	171,0	225,0	225,0	210,0	210,0	165,0	195,0	175,0	216,0	145,0	154,0	136,0					
6	198,0	116,0	111,0	105,0	90,0	215,0	228,0	252,0	174,0	261,0	219,0	186,0	201,0	240,0	210,0	119,0	102,0					
7	116,0	103,0	85,0	74,0	80,0	165,0	190,0	192,0	201,0	210,0	180,0	210,0	154,0	204,0	181,0	125,0	125,0					
8	98,9	109,8	75,0	70,6	106,6	183,3	219,0	209,4	210,0	215,0	222,0	202,5	218,4	207,6	204,0	148,0	152,2					
9	201,0	189,0	185,0	142,0	157,0	189,0	249,0	234,0	234,0	182,0	234,0	252,0	--	201,0	192,0	134,0	195,0					
10	142,0	148,0	88,0	136,0	128,0	130,0	243,0	195,0	234,0	155,0	219,0											
11	12,8	9,3	10,0	17,1	40,0	104,1	151,9	155,1	113,1													
12	127,0	76,0	77,0	70,0	58,0	120,0	388,0	391,0	509,0	320,0	479,0	372	276,0	214,0	263,0	181,0	148,0					
13	92,0	106,0	80,0	53,0	51,0	163,0	200,0	194,0	250,0	307,0	304,0	313,0	329,0	286,0	277,0	103,0	80,0					
14	116,0	109,0	86,0	121,0	84,0	150,0	310,0	365,0	402,0	389,0							352,0	108,0				
$\bar{x}$	124	100	72	61	69	152	226	226	229	260	284	279	279	303	295	158	108					
$\bar{x}$	16	14	10	9	11	19	25	28	19	28	25	36	29	33	30	17	12					
																		III			IV	
																		98,09			22,0	
																		19,29			14,3	
																		0,001			0,2	

Tabelle 2

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben bei gesunden Schwangeren auf die Ausscheidung von Pregnanolol (mg/die)

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode	
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	16,6	13,1	22,5	16,0	23,2	17,2	13,1	11,3	12,7	12,8	16,4	13,8	11,1	13,5	19,0	23,0	23,3
2	18,8	24,4	23,0	24,1	29,4	34,1	23,2	25,0	17,9	16,4	15,4	25,5	19,4	22,4	--	23,9	23,5
3	14,5	9,8	10,2	9,4	10,9	10,2	14,7	--	13,8	16,9	16,9	15,3	13,2	11,9	19,0	13,8	11,8
4	8,7	8,7	8,7	11,5	8,7	12,9	12,5	13,1	8,4	10,0	4,1	4,1	3,5	4,3	2,5	7,2	4,7
5	21,9	--	15,0	19,6	11,2	--	8,1	5,4	4,9	3,6	5,4	2,5	8,8	4,3	6,4	7,8	8,5
6	8,0	5,2	6,8	7,1	6,2	12,5	11,1	8,0	6,2	5,0	4,6	3,9	3,2	3,8	6,1	4,9	3,0
7	16,5	17,5	16,6	7,5	15,8	23,0	--	11,8	21,0	11,3	17,6	--	13,9	16,4	13,1	16,2	--
8	--	21,2	14,8	14,8	17,5	7,2	7,2	5,5	6,5	2,9	4,3	15,0	11,4	5,8	3,7	7,5	6,9
9	15,6	13,5	11,5	14,9	21,6	15,3	21,6	26,1	20,8	11,8	12,9	12,5	--	7,5	12,5	12,8	17,5
10	15,3	16,0	15,1	19,4	16,2	15,3	15,4	10,7	20,6	13,8	16,8						
11	34,3	14,0	27,6	28,0	17,6	20,0	23,2	16,3	9,7								
12	--	12,4	15,0	11,4	--	11,0	--	21,5	12,7	11,5	9,7	11,8	12,5	16,8	--	--	--
13	--	16,3	--	15,0	16,6	11,9	15,4	10,8	12,2	12,0	19,3	14,4	14,9	13,9	15,8	11,8	--
14	33,3	38,8	30,6	30,9	30,6	25,0	29,9	31,3	23,6	30,5						27,9	33,4
I	18,5	16,2	17,5	16,4	17,4	16,6	16,3	15,1	13,6	12,2	12,0	11,9	11,2	11,0	10,9	14,3	14,7
II	2,6	2,3	2,3	2,0	2,0	2,0	2,0	2,3	1,7	2,0	1,7	2,2	1,6	1,9	2,1	2,3	3,4
Vorperiode																	
I																	
-1,45																	
1,41																	
0,30																	
II																	
-3,34																	
1,46																	
0,02																	
III																	
-3,31																	
1,27																	
0,02																	
IV																	
-2,30																	
1,31																	
0,10																	

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregnanndiol bei gesunden Schwangeren

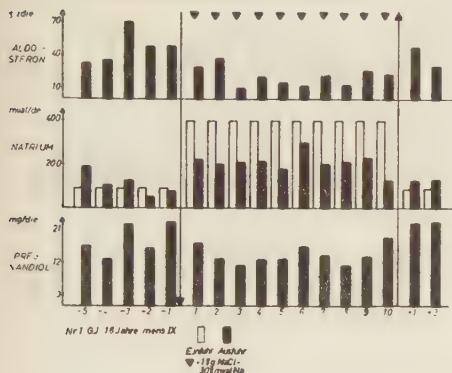


Abb.1

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregnanndiol bei gesunden Schwangeren

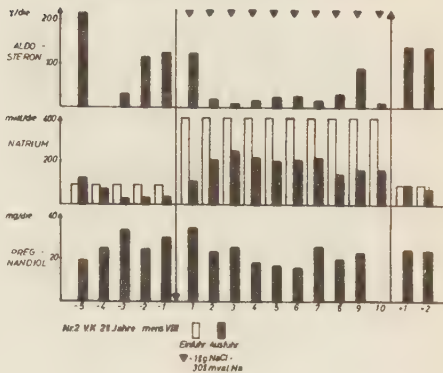


Abb.2

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregnanndiol bei gesunden Schwangeren

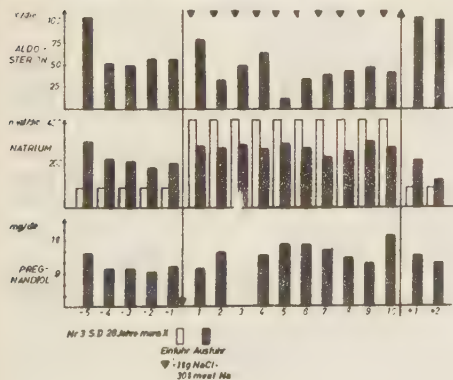


Abb.3

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregnanndiol bei gesunden Schwangeren

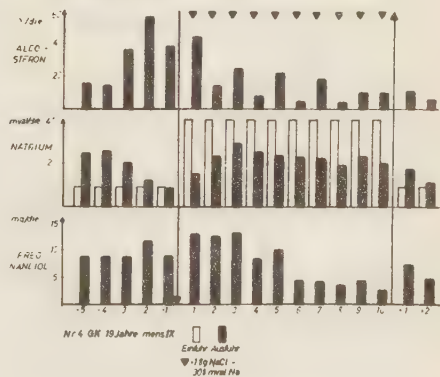


Abb.4

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregandiol bei gesunden Schwangeren

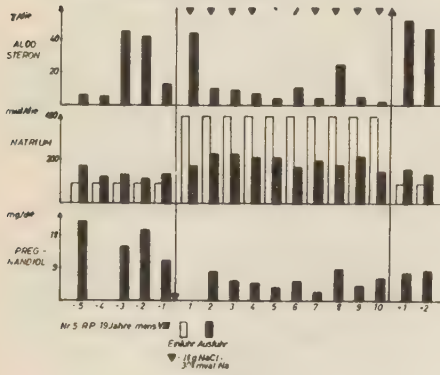


Abb.5

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregandiol bei gesunden Schwangeren

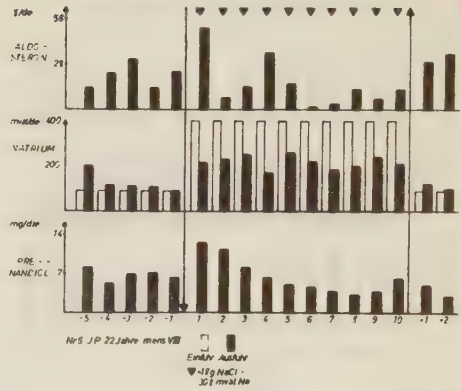


Abb.6

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregandiol bei gesunden Schwangeren

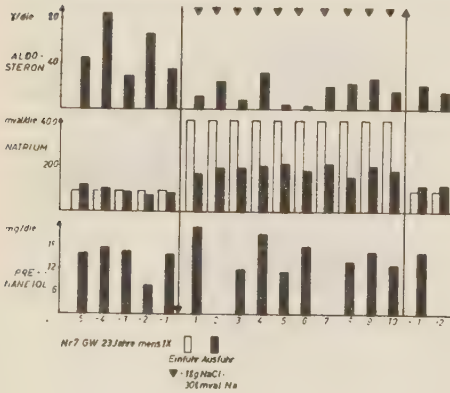


Abb.7

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregandiol bei gesunden Schwangeren

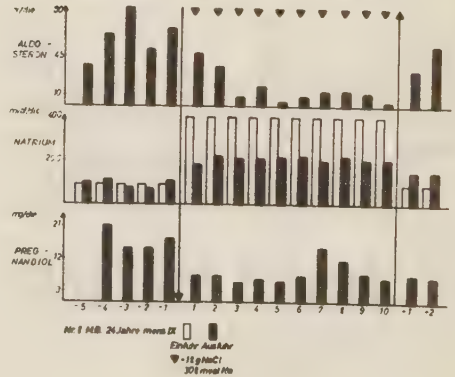


Abb.8

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregnan diol bei gesunden Schwangeren

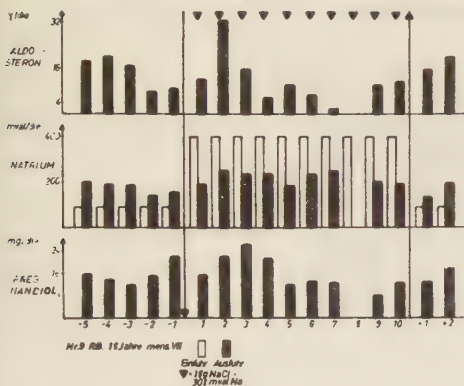


Abb.9

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregnan diol bei gesunden Schwangeren

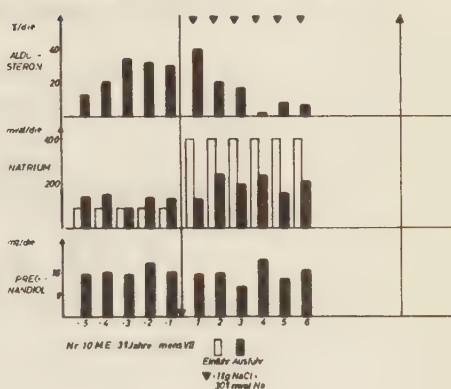


Abb.10

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregnan diol bei gesunden Schwangeren

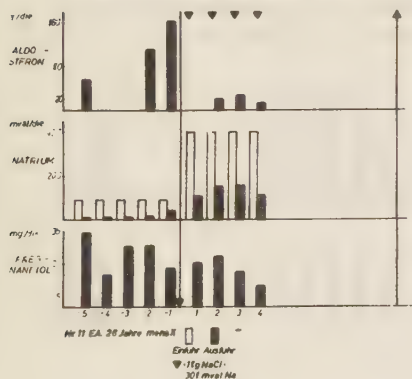


Abb.11

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Natrium
und Pregnan diol bei gesunden Schwangeren

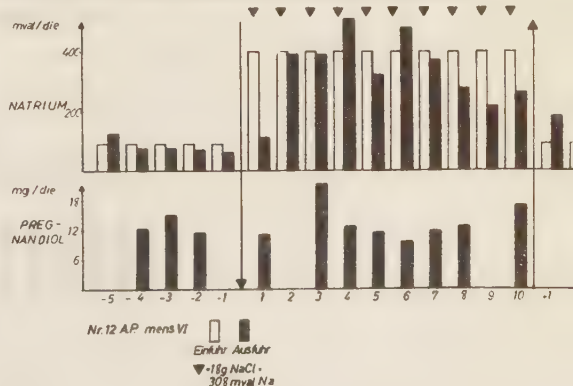


Abb.12

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron,
Natrium und Pregandiol bei gesunden Schwangeren

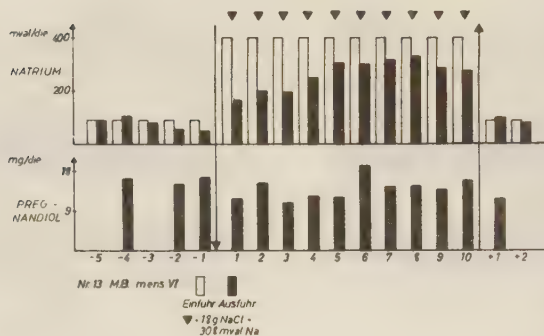


Abb.13

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Natrium,
und Pregandiol bei gesunden Schwangeren

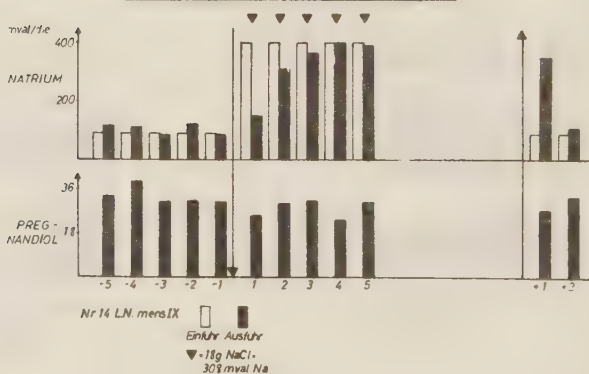


Abb.14

Der Einfluss hoher NaCl-Gaben auf die Ausscheidung von Aldosteron.

Natrium und Pregnanol bei gesunden Schwangeren
(Mittelwerte)

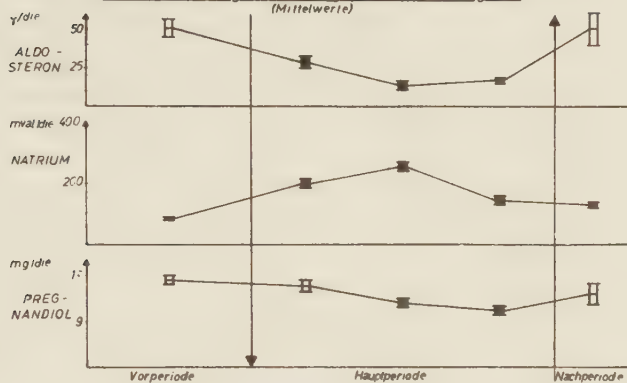


Abb.15

heute bekannt, daß andere Steroide als Pregnan-
diol ausgeschieden werden. Als Muttersubstanz kommen unter anderem in Frage: Desoxycorticosteron,
Cholesterin und Pregnenolon (ARCOS et al., BLOCH, HAMBLIN et al.,
HOFFMAN et al., PEARLMAN, PEARLMAN and PINCUS, ZANDER). So läßt
sich die niedrige Pregnan-
diolausscheidung also auch aus der fehlenden Neben-
nierenaktivität erklären. Es ist deshalb fraglich, ob man aus dem gleichsin-
nigen Abfall von Aldosteron und Pregnan-
diol auf eine aktive Regulation des
Elektrolythaushaltes durch Progesteron schließen kann. Bei dieser Versuchs-
anordnung wäre zu erwarten gewesen, daß Pregnan-
diol ansteigt als Zeichen
einer erhöhten Progesteronsekretion, um die hohen Kochsalzgaben zu elimi-
nieren. Man kann aus den Befunden lediglich schließen, daß Progesteron-
und Aldosteronsekretion von einem gleichen übergeordneten Faktor beeinflusst
werden, wobei aber keine funktionelle Beziehung zu bestehen braucht. Es
wäre auch denkbar, daß die durch die Kochsalzinfusionen verminderte Aldo-
steronbildung deshalb eine geringere Progesteronbildung zur Folge hat, weil
gemeinsame Vorstufen in geringerem Maß synthetisiert werden. Eine Bezie-
hung im Stoffwechsel der beiden Hormone diskutieren auch AYRES et al. in
Form einer Umwandlung von Progesteron in Aldosteron in der Nebennieren-
rinde der Mutter.

Auch die Hypothese von MARTIN und MILLS geht von der Voraussetzung aus,
daß Progesteron natriuretisch wirkt. Sie erklären damit die erhöhte Aldo-
steronsekretion in der Schwangerschaft, wobei sich die Aldosteronbildung sekun-
där der Vermehrung oder Verminderung des Progesteron bei normalen Gravi-
ditäten und Gestosen anpassen soll (LOUROS et al., WOLFF et al. 1957).
Diese Hypothese blieb nicht unwidersprochen. So konnten viele Untersucher
keine regelmäßige Wirkung des Progesteron auf die Natriumausscheidung und
sekundär auf die Aldosteronausscheidung demonstrieren. STARK stellte an 10
nichtschwangeren Frauen, denen er einmal Progesteron in einer Dosierung
von 200 - 400 mg verabreichte, nur in einem Teil der Fälle eine vermehrte
Natriurese fest. Die Aldosteronausscheidung stieg nur in 4 Fällen auf 12-15 μ /
Tag. Die obere Normgrenze liegt bei etwa 10 μ /Tag. Bei 9 Schwangeren
ließ sich nur in einem Fall eine Veränderung der Ausscheidung von Aldo-
steron und Natrium feststellen, wie das auch LANDAU für Schwangere beschrie-
ben hat. Da die LANDAU'schen Experimente langfristig durchgeführt worden
waren, erhielten 9 Frauen fortlaufend 6 - 10 Tage lang 100 - 200 mg Pro-
gesteron. Eine deutliche Natriurese trat nur in 3 Fällen auf. Bei den übrigen
6 wurde entweder überhaupt keine Veränderung gesehen, oder es kam erst
am Ende des Versuchs zu einer vermehrten Natriumausscheidung. Die Aldo-

steronausscheidung stieg nur bei 3 Frauen über den bei Nichtschwangeren gefundenen Maximalwert, und auch das nur kurzfristig und geringfügig (STARK und KOSSMANN). RÖTTGER und HECKENBACH prüften die Progesteronwirkung an 35 Kastratinnen und sahen keine veränderte Wasser und Salzausscheidung. GENEST et al. stellten bei langdauernden Gaben von 200 - 300 mg Progesteron keine Veränderung der Natriumbilanz fest. LAYNE et al. erhielten nach 300 mg Progesteron, das sie 20 Tage lang verabreichten, einen Aldosteronanstieg auf 11 μ . Über wechselnde Befunde berichten LAIDLAW et al. Sie fanden keine Veränderungen bei älteren und kranken Versuchspersonen. Sie halten es deshalb für möglich, daß die Sekretion der Hormone von Alter und Krankheit abhängig ist. Auch bei STARK waren die Versuche vorwiegend an älteren Frauen durchgeführt worden.

Die Autoren, die die Hypothese von MARTIN und MILLS vertreten, sahen einen Beweis für die Annahme, daß die Aldosteronausscheidung von der jeweiligen Höhe der Progesteronbildung abhängt, auch im Verhalten dieser Hormone bei den Gestosen. Die Pregnandiolausscheidung ist bei solchen pathologischen Schwangerschaften vermindert (BROWNE et al., LOUROS et al., RUSSEL et al., SMITH, WEILL). Ebenfalls vermindert wurde die Aldosteronausscheidung gefunden (de BRUINE, KOCZOREK et al., KUMARET et al., LARAGH et al., LOUROS et al., MUTTI et RAGUCCI, RINSLER und RIGBY, STARK, VENNING).

SIMMER führte nun eine Untersuchungsserie durch, bei der er 30 gesunde Schwangere und 30 Gestosepatientinnen einander gegenüberstellte, bei denen er die Progesteronkonzentration im Blut bestimmte. Er stellte fest, daß diese außerordentlich schwankend ist und kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand. Zum selben Ergebnis kamen ETON und SHORT. SIMMER bezweifelt, ob überhaupt die bei Gestosen erniedrigte Pregnandiolausscheidung Ausdruck einer verminderten Progesteronsekretion ist. Die niedrigen Pregnandiolwerte konnten durch vermehrte Bindung des bei Gestosen vermehrten Eiweißes im Urin zustande kommen. In vitro fanden nämlich BRADBURY und KENT und WÜRTERLE, daß man Pregnandiol um so weniger nachweisen kann, je mehr Eiweiß man dem Urin zusetzt. Von de WIELE et al. bestimmten die Sekretionsrate von Aldosteron und Progesteron bei drei Gestosepatientinnen und fanden für beide erniedrigte Werte. Aber aus drei Fällen können noch keine allgemeinen Schlüsse gezogen werden.

Gestosen gehören zu den hydropischen Krankheitsbildern. Die Ödeme bei Nichtschwangeren wurden zum Teil als hormonbedingt erkannt, und zwar wurde eine erhöhte Aldosteronsekretion festgestellt. Diese führt zu einer gesteigerten

Natriumretention am distalen Tubulus der Niere, die eine Wasserretention zur Folge hat (BUCHBORN et al. 1957 und 1959, WOLFF et al. 1956). Nun wurde aber bei Praeeklampsien und Eklampsien die Aldosteronausscheidung signifikant vermindert gefunden. Dies wurde von MARTIN und MILLS und anderen so erklärt, daß der Spiegel des natriuretisch wirkenden Progesteron stärker herabgesetzt sei als der Aldosteronspiegel. Dieses überwiege also und führe zu einer vermehrten Natriumretention. (WOLFF et al., LOUROS et al.). DALTON fand auch eine geringere Zahl von Gestosen bei Progesteronbehandelten Schwangeren.

Es ist aber noch ungeklärt, inwieweit hormonale Faktoren an der vermehrten Natriumretention bei den Spätgestosen beteiligt sind, obwohl sie zu den hydropischen Krankheitsbildern gehören.

Es wurde eine Eklampsie beobachtet trotz vorausgegangener doppelseitiger Adrenalektomie (BERGMAN et al.).

Auch eine primäre Natriumüberladung des Organismus scheint nicht verantwortlich zu sein für das Krankheitsbild, da bei gesunden Schwangeren und selbst bei leichten Praeeklampsien nach reichlicher Kochsalzzufuhr kein Auftreten von Gestosen und keine klinische Verschlimmerung bestehender Gestosen beobachtet wurde (MENGERT und TACCHI, ROBINSON, STARK und LEHMANN, ZUSPAN und BELL). Auch wenn zusätzlich zu den Kochsalzgaben von 9 g/Tag mineralotrope Hormone wie Aldosteron oder DOCA gegeben wurden, kam es bei gesunden Schwangeren nicht zu einer Gestose (ASSALI 1953).

Der ursächliche Faktor für die Entstehung des Krankheitsbildes scheint die Niere zu sein (ASSALI, FRIEDBERG). Während es bei gesunden Nichtschwangeren nach Kochsalzzufuhr zu einer erhöhten glomerulär filtrierte Natriummenge kommt (MERTZ), zeigen Schwangere eine Natriumretention. Bei Patientinnen mit Spätgestosen wurde die glomeruläre Funktion herabgesetzt und der Plasmadurchfluß vermindert gefunden (ASSALI, FRIEDBERG), CHESLEY et al. fanden auch die Funktion der Tubuli verändert im Sinne einer vermehrten Retention. Messungen des Natriumraumes mit radioaktiv markierten Substanzen ergaben bei den Praeeklampsien und Eklampsien mit starker Oedemneigung eine Vergrößerung des Natriumraumes und erhöhte Werte für das austauschbare Natrium (CHESLEY et al. 1958, CHESLEY et al. 1959, DIECKMANN und POTTINGER 1955 und 1957, McCARTNEY). Die Ursache für den niedrigen Aldosteronspiegel bei den Gestosen und auch den hier vorliegenden Versuchen ist wahrscheinlich nicht der verminderte Progesteronspiegel, sondern die Natriumüberladung des Organismus, die durch die veränderte Nierenfunktion der Schwangeren zustande gekommen ist.

Eine funktionelle Beziehung zwischen den beiden Hormonen scheint nicht zu bestehen. Nicht ausgeschlossen werden kann allerdings die Möglichkeit, daß die Bildung der beiden Hormone auf eine ungeklärte Art in einem Zusammenhang steht, eventuell auf Grund gemeinsamer Synthesestufen.

Es ist aber auffallend, daß das Aldosteron in den Mengen, wie es in der Schwangerschaft gebildet wird, keine Symptome des Hyperaldosteronismus hervorruft. Die Natrium- und Kaliumausscheidung sind unverändert gegenüber Nichtschwangeren. Progesteron als Antagonist scheint nicht in Frage zu kommen. BUCH-BORN et al. nehmen verschiedene tubuläre Reaktionstypen an und sprechen in der Schwangerschaft von tubulärer Refraktärität gegenüber Aldosteron.

BROWNE fordert eine pressorische Substanz zur Inaktivierung der Nebennierenrindenhormone. Er glaubt, daß in der Placenta eine solche gebildet wird. Diese hypothetische Substanz wäre identisch mit dem "Zell-Natrium erniedrigenden Faktor", den KUMAR et al. für wahrscheinlich halten, weil sie bei normaler Gravidität eine hohe Aldosteronausscheidung mit Tendenz zu niedrigem intracellulärem Natrium fanden, während bei der Praeeklampsie die Aldosteronausscheidung zurückging, der intracelluläre Natriumgehalt aber anstieg. Andere Autoren diskutieren eine erhöhte Bindung des Aldosterons an Plasmaproteine, womit das Hormon unwirksam wäre. Dafür sprechen auch Befunde von JONES et al., die keinen Unterschied in der Ausscheidung des freien Aldosteron als dem biologisch aktiven Teil zwischen Nichtschwangeren und Schwangeren gefunden haben. Für die vermehrte Proteinbindung könnte der in der Schwangerschaft stark erhöhte Oestrogenspiegel verantwortlich sein. Von Oestrogenen ist bekannt, daß sie die Bindung von Corticosteron und Cortisol an Proteine erhöhten (MEYER et al.).

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der Frage, ob eine funktionelle Beziehung zwischen den Hormonen Aldosteron und Progesteron besteht, wurden an 14 gesunden Schwangeren im 6. - 10. Monat der Gravidität Belastungsversuche mit hohen Kochsalzgaben durchgeführt.

Der Versuch bestand aus einer 5-tägigen Vor-, einer 10-tägigen Versuchs- und einer 2-tägigen Nachperiode. Während der Versuchsperiode erhielten die Patientinnen täglich 18 g Kochsalz als 1,8%-ige Lösung intravenös. Die Infusionen wurden alle gut vertragen.

Gemessen wurde die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Pregnan-
diol.

Bilanzmäßig ließ sich eine Natriumretention nachweisen. Die Aldosteronausscheidung fiel in allen Fällen signifikant ab auf etwa 1/5 der Werte der Vorperiode. Auch die Pregnan-
diolausscheidung fiel in der Mitte und am Ende der Versuchsperiode signifikant ab, jedoch nicht regelmäßig bei allen Patientinnen. In der Nachperiode kehrten alle Werte zu denen der Vorperiode zurück.

Ein funktioneller Zusammenhang zwischen den beiden Hormonen scheint nicht zu bestehen. Es ist jedoch möglich, daß ihre Bildung auf ungeklärte Art voneinander abhängt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ARCOS, M., E. GURPIDE, R. L. van de WIELE and S. LIEBERMANN:
J. Clin. Endocrin. Metabolism 24, 3 (1964)
2. ASSALI, N. S., S. A. KAPLAN, S. J. F. FOMON, R. A. DOUGLASS, jr.:
Renal function studies in toxemia of pregnancy. Excretion of solutes and renal hemodynamics during osmotic diuresis in hydropenia.
J. of Clin. Invest. 32, 44 (1953)
3. ASSALI, N. S., L. C. CLARK, jr. and E. M. SOBEL:
Studies on toxemia of pregnancy: Effect of desoxycorticosterone acetate on hemodynamics and electrolyte balance of normal pregnant women.
J. Clin. Endocrin. Metabol. 13, 1030-1042 (1953)
4. AYRES, P. J., J. EICHHORN, O. HECHTER, N. SABA, J. F. TAIT and S. A. S. TAIT:
Some studies on the biosynthesis of aldosterone and other adrenal steroids.
Acta Endocrinologica 33, 27 (1960)
5. BARNES, A. C., E. J. QUILLIGAN:
Measurements of aldosterone in the eclamptogenic toxemias of pregnancy.
Amer. J. Obst. Gynec. 71, 670 (1956)
6. BAULIEU, E. M., M. de VIGAN, H. BRICAIRE, M. F. JAYLE:
Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with Addison's disease.
J. Clin. Endocrin. 17, 1478 (1957).
7. BERGMAN, P., H. EKMAN, B. HAKANSSON, B. SJÖGREN:
Adrenalectomy during pregnancy with the appearance of pre-eclampsia at term in a case of Cushing's Syndrome.
Acta Endocrin. 35, 293-298 (1960)
8. BERLINER, D. L., J. E. JONES, H. A. SALHANICK:
The isolation of adrenal-like steroids from the human placenta.
J. Biol. Chem. 223, 1043 (1956)
9. BLOCH, K.:
The biological conversion of cholesterol to pregnandiol.
J. Biol. Chem. 157, 661 (1945)

10. BRADBURY, J. T. and T. H. KENT:
Protein hindrance of pregnandiol recovery.
Endocrinology 60, 164 (1956)
11. BROWNE, F. J.:
Aetiology of pre-eclamptic toxemia and eclampsia. Fact and theory.
Lancet 1, 115 (1958)
12. BROWNE, J. S. P., J. S. H. HENRY, E. H. VENNING:
J. Clin. Invest. 17, 503 (1938)
13. De BRUINE, L. A.:
Aldosteronausscheidung und eklamptogene Toxikose.
Ned. T. Verlosk. 80, 381 (1960), Ber. Gyn. 75, 201
14. BUCHBORN, E., K. H. R. KOCZOREK, H. P. WOLFF:
Aldosteronausscheidung und tubuläre Nierenfunktion.
Klin. Wschr. 452 (1957)
15. BUCHBORN, E., K. H. R. KOCZOREK u. H. P. WOLFF:
Aldosteron, Glomerulusfiltrat und Natriumretention.
Klin. Wschr. 37, 571 (1959)
16. McCARTNEY, C. P., R. E. POTTINGER, J. P. HARROD:
Alterations in body composition during pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. 77, 1038 (1959)
17. CHESLEY, L. C., C. VALENTI, L. VICHANCO:
Alterations in body fluid compartments and exchangeable sodium in the early puerperium.
Am. J. Obstet. Gynec. 77, 1054 (1959)
18. CHESLEY, L. C., C. VALENTI u. H. REIN:
Excretion of sodium loads by non-pregnant and pregnant normal hypertensive and pre-eclamptic women.
Metabolism 7, 575 (1958)
19. CONTI, C., A. JACOBELLI, L. CIAMPALINI, P. LOTTI e M. CAPONE:
Rilievi internalla escrezione urinaria di aldosterone in alcune andizioni fisiologiche e patologiche.
Folia endocrin. 13, 443 (1960)

20. COX, J.R., B.SINGER, and D.VEREL:
The relationship between urinary aldosterone, plasma volume, extra-cellular fluid volume and total body water.
Clin.Science 18, 569 (1959) London
21. CRABBÉ, J., E.J.ROSS and G.W.THORN:
The significance of the secretion of aldosterone during dietary deprivation in normal subjects.
J.Clin.Endocr. 18, 1159 (1958)
22. DALTON, K.:
Controlled trials in the prophylactic value of progesterone in the treatment of pre-eclamptic toxemia.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Commonwealth 69, 463 (1962)
23. DIECKMANN, W.J., and R.E.POTTINGER:
Etiology of the pre-eclampsia-eclampsia.
Am.J.Obstet.Gynec. 70, 822 (1955)
24. DIECKMANN, W.J. and R.E.POTTINGER:
Total exchangeable sodium and space in normal and pre-eclamptic patients determined with sodium.
Amer.J.Obstet.Gynec. 74, 816 (1957)
25. ETON, B. and R.V.SHORT:
Blood progesterone loads in abnormal pregnancies.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Emp. 67, 785 (1960)
26. EHRLICH, E.N., M.LAVES, K.LUGIBIHL and R.L.LANDAU:
Progesterone-Aldosterone interrelationships in pregnancy.
J.Labor.Clin.Med. 59, 4, 588 (1962)
27. Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1960), 292
28. FRIEDBERG, V.:
Untersuchungen über die Wasser- und Elektrolytverteilung in der normalen und pathologischen Schwangerschaft.
Zbl.Gyn. 80, 159 (1958)
29. FRIEDBERG, V.:
Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushalts in der Schwanger-
Der Anaesthesist 10, 334 (1961) /schaft.

30. GEIGY, I.R. AG Basel:
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen 27 (1955)
31. GORNALL, A.G., M.E.ROBERTSON and I.C.LAIDLAW:
The influence of estrogen and progesterone on urinary sodium and aldosterone excretion.
Acta Endocrin. 35, Suppl.51, 157 (1960)
32. GROSS, F.:
Nebennierenrinde und Wasser-Salzstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung des Aldosteron.
Klin.Wschr. 929-941 (1956)
33. GROSS, F.:
Die Steuerung der Aldosteronsekretion.
Schweiz.Med.Wschr. 89, 1 (1959)
34. HAMBLÉN, E.C., W.K.CUYLER and C.ASHLEY:
Endocrinology 27, 177 (1940)
35. HAMBLÉN, E.C., K.CUYLER and M.BAPTIST:
Pregnandiol determinations in gynecology and obstetrics.
Am.J.Obstet. 44, 442 (1942)
36. HEARD, R.D.H., W.S.BAULD and M.M.HOFFMAN:
Estradiol and progesterone metabolism.
J.of Biol.Chem. 141, 709 (1941)
37. HERMANN, R.:
Flammenphotometrie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-Göttingen (1956)
38. HOFFMAN, M.M., V.E.KAZMIN and J.S.L.BROWNE:
The excretion of pregnandiol following the administration of desoxycorticosterone-acetate to rabbits.
J.of Biol.Chem. 147, 259 (1943)
39. HOFFMAN, F. und v.LAM, L.:
Über den Progesteronnachweis in corpora lutea, Placenta und Schwangerschaft.
Zbl.Gynäkologie 65, 46, 2014 (1941)
40. HUEBNER, C.F., R.S.OVERMAN and K.P.LINK:
The synthesis of pregnandiol 3-d-glucuronide.
J.Biol.Chem. 155, 615 (1947)

41. JONES, K.M., R.LLOYD-JONES, A.RIONEL, and J.F.TAIT, R.D.BULBROOK, F.C.GREENWOOD:
Aldosterone secretion and metabolism in normal men and women and in pregnancy.
Acta Endocrin. 30, 321 (1959)
42. KAISER, I, H.:
Electrolyte and steroid metabolism in a pregnant Addisonian.
J.Clin.Endocrin.Metabolism 16, 1251 (1956)
43. KAISER, R.:
Die Pregnanidiolausscheidung im Harn vor der Geburt.
Arch.Gynäk. 179, 115 (1951)
44. KAUFMANN, C., U.WESTPHAL u. J.ZANDER:
Untersuchung über die biologische Bedeutung der Ausscheidungsprodukte des Gelbkörperhormons.
Arch.Gynäk. 179, 247 (1951)
45. KOCZOREK, K.H.R., H.P.WOLFF u. M.L.BEER:
Über die Aldosteronausscheidung bei Schwangerschaften und bei Schwangerschaftstoxicosen.
Klin.Wschr. 497 (1957)
46. KRIEGER, D.T., J.L.GABRILOVE and L.S.SOFFER:
Adrenal function in a pregnant bilaterally adrenalectomized woman.
J.Clin.Endocr.Metab. 20, 1493 (1960)
47. KUMAR, D., L.A.W.FELTHAM and A.G.GORNALL:
Aldosterone excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy and pre-eclampsia.
Lancet 1, 541 (1959)
48. LAIDLAW, F.C., J.L.RUSE and A.G.GORNALL:
The influence of estrogen and progesterone on aldosterone excretion.
J.Clin.Endocrin. 22, 161 (1962)
49. LANDAU, R.L., D.M.BERGENSTAL, K.LUGIBIHL, D.F.DIMICK and E.RASCHID:
The relationship of estrogen and pituitary hormones to the metabolic effects of progesterone.
J.Clin.Endocrin.Metabol. 17, 177 (1957)

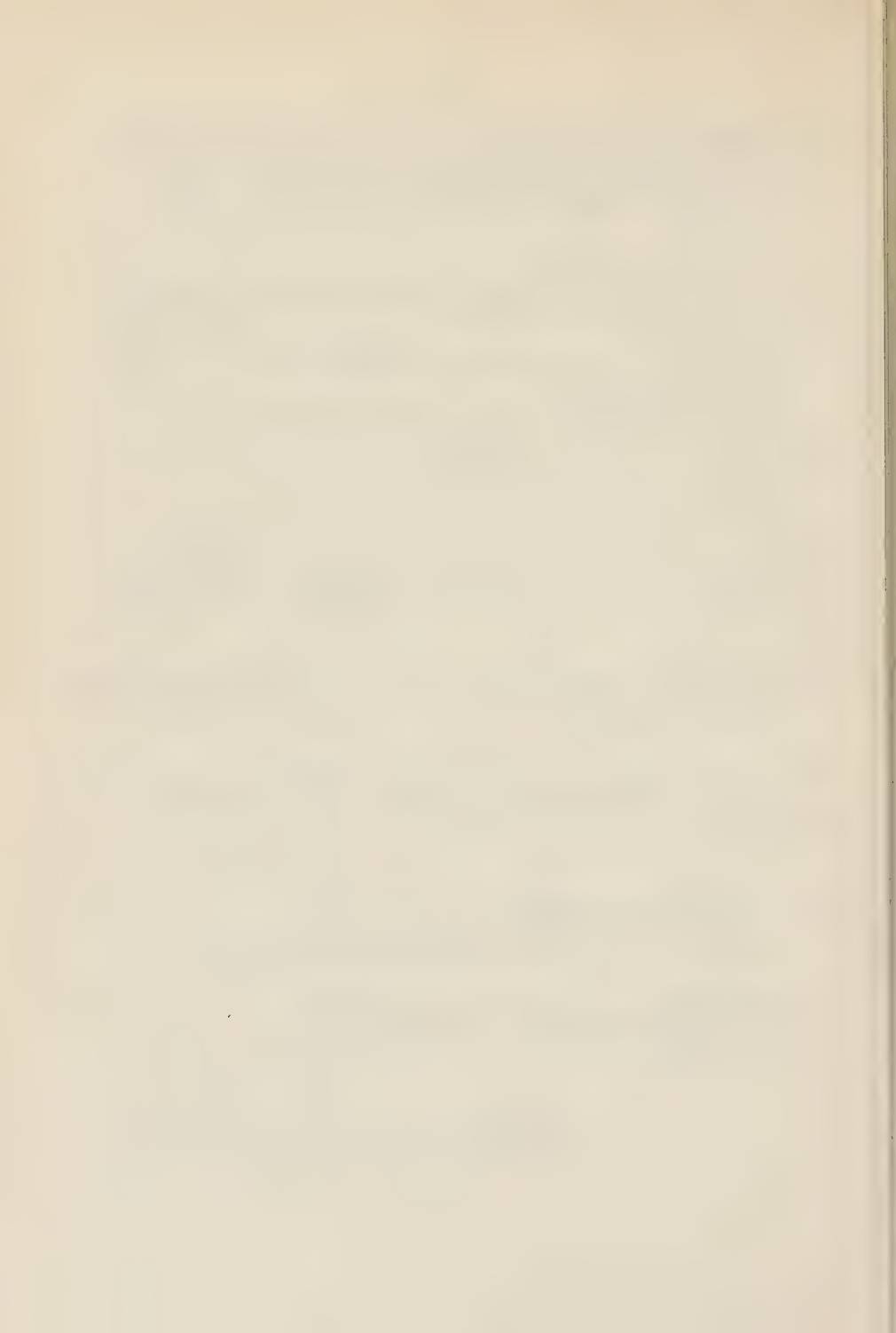
50. LANDAU, R.L., D.M.BERGENSTAL, K.LUGIBIHL and M.E.KASCHT:
The metabolic effects of progesterone in man.
J.Clin.Endocrin.Metab. 15, 1194 (1954)
51. LANDAU, R.L., D.M.BERGENSTAL, K.LUGIBIHL, D.DIMICK:
The metabolic effects of progesterone in relation to the action of estrogen and pituitary hormones.
J.Clin.Endocr. Metab. 16, 931 (1956)
52. LANDAU, R.L., and K.LUGIBIHL:
Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone.
J.Clin.Endocr.Metab. 18, 1237 (1958)
53. LANDAU, R.L. and K.LUGIBIHL:
The catabolic and natriuretic effects of progesterone in man.
Recent Progr.Hormone Research 17, 249 (1961)
54. LANDAU, R.L., E.J.PLOTZ and K.LUGIBIHL:
Effect of pregnancy on the metabolic influence of administered Progesterone.
J.Clin.Endocrin.Metab. 20, 1561 (1960)
55. LANDAU, R.L., K.LUGIBIHL, D.M.BERGENSTAL and D.F.DIMICK:
The metabolic effects of progesterone in man.
J.Labor.a.Clin.Med. 50, 613 (1957)
56. LARAGH, J.H., St.ULICK, V.JANUSCEWICZ, W.KELLY and S.LIEBERMAN:
Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension.
Ann.Int.Med. 53, 249 (1960)
57. LAYNE, D.S., C.R.MEYER, P.S.VAISHWANAR and G.PINCUS:
The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and in steroid-treated women.
J.Clin.Endocr.Metab. Vol. 22, 107 (1962)
58. LOUROS, N.C., K.MIRAS, und L.FRANGIADAKIS:
Die Aldosteronausscheidung und Pregnanidiolausscheidung im Urin der normalen Schwangerschaft und der Toxicose.
Gebh.Frauenheilk. 20, 848 (1960)
59. LUETSCHER, J.A.jr. and B.J.AXELROD:
Increased aldosterone output during sodium deprivation in normal men.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 87, 650 (1954)

60. MARTIN, J.D. and I.H. MILLS:
Aldosterone excretion in normal and toxemic pregnancies.
Brit. Med. J. 2, 571 (1956)
61. MENGERT, W.F. and D.A. TACCHI:
Pregnancy toxemia and sodium chloride.
Am. J. Obstet. Gynec. 81, 601 (1960)
62. MERTZ, D.P.:
Der Mechanismus der renalen Natriumausscheidung bei excessiver Belastung
mit hypertonischer Kochsalzlösung.
Klin. Wschr. (1961) 903 u. 942
63. MEYER, C.J., D.S. LAYNE, J.F. TAIT and G. PINCUS:
The binding of aldosterone to plasma proteins in normal pregnant and
steroid-treated women.
J. Clin. Invest. 40, 9, 1663 (1961)
64. MULLER, A. et A. GAUTIER:
Etude de l'élimination de l'aldosterone et du sodium chez le nouveau-né.
Helv. paediat. Acta 13, 1-4 (1958)
65. MUTTI, P. e N. RAGUCCI:
Ricerche preliminare nell'eliminazione dell'aldosterone nelle gestose.
Arch. obstet. ginec. 68, 14-21 (1963), Ber. Gynäk. 85, 280
66. NEHER, R. u. A. WETTSTEIN:
Physicochemical estimation of aldosterone in urine.
J. Clin. Invest. 35, 800 (1956)
67. NEHER, R. and A. WETTSTEIN:
Physicochemical detection and measurement of aldosterone in body fluids
and tissues.
Acta endocrin. 18, 386 (1955)
68. NEHER, R. u. G. STARK:
Nachweis von Corticosteroiden in menschlicher Placenta und Isolierung von
16 Hydroxytestosteron.
Experientia (Basel) 17, 510 (1961)
69. PEARLMAN, W.H.:
Progesterone metabolism in advanced pregnancy and oophorectomized
women.
Biochem. J. 67, 1 (1957)

70. PEARLMAN, W.H. and G.PINCUS:
The metabolism of pregnenolone.
Fed.Proc. 5, 79 (1946)
71. RINSLER, M.G. and B.RIGBY:
Function of aldosterone in the metabolism of sodium and water in pregnancy.
Brit.Med.J. (1957) No.5051, 966
72. ROBINSON, M.:
Salt in pregnancy.
Lancet 1, 178 (1958)
73. RÖTTGER, H. u. E.M.HECKENBACH:
Der Einfluß der Sexualhormone auf den Wasserhaushalt der Frau.
Arch.Gyn. 190, 95 (1957)
74. RUSSEL, C.S., C.G.PAINE, M.G.COYLE, C.J.DEWHURST:
Pregnandiol excretion in normal and abnormal pregnancy.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Emp. 64, 649 (1957)
75. SIMMER, H. und I.SIMMER:
Progesteron im peripheren Venenblut von Schwangeren und Spätgestosen.
Klin.Wschr. (1959) 971
76. SMITH, G.V. and O.W.SMITH:
Am.J.Obstet.Gynec. 39, 405 (1940)
77. SOMMERVILLE, I.F. and G.F.MARSHMAN:
Urinary excretion of pregnandiol in human subjects following the administration of progesterone and of pregnan3-30-diol.
Biochem.J. 46, 85 (1950)
78. STAEMMLER, H.J.:
Untersuchungen über die Regulation des Corticosteroidhaushaltes in der Schwangerschaft und ihre Störungen.
Ztschr.Geburtsh.u.Gyn. 145, 288 (1956)
79. STAHL, E.:
Dünnschichtchromatographie. Ein Laboratoriumshandbuch.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

80. STARK, G.:
Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol bei Nichtschwangeren und Schwangeren in der normalen und pathologischen Gravidität.
Arch.Gyn. 192 519 (1960)
81. STARK, G.:
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol während des menstruellen Cyclus.
Arch.Gyn.Bad. 194 (1960/61)
82. STARK, G.:
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol sowie Natrium und Kalium nach hoher Progesterongabe.
Arch.Gyn. 197, 28 (1962)
83. STARK, G.:
Zum Abbau und der Bildung des Aldosterons bei Nichtschwangeren und Schwangeren.
Arch.Gyn. 197, 484 (1962)
84. STARK, G. u. H.KOSSMANN:
Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach fortlaufender hoher Progesterongabe.
Acta Endocrin. 42, 537 (1963)
85. STARK, G. u. U.PFEIFER:
Die Wirkung hoher Oestrogengaben auf die Ausscheidung von Aldosteron, Cortisol sowie Natrium und Kalium.
Acta endocrin. 44, 216 (1963)
86. VENNING, E.H., I.DYRENFURTH, L.LAVENSTEIN and J.BECK:
Metabolic studies in pregnancy and the puerperium.
J.Clin.Endocr.Metab. 19, 403 (1959)
87. VENNING, F.H., T.PRIMROSE, L.C.S.CALIGARIS a. I.DYRENFURTH:
Aldosterone excretion in pregnancy.
J.Clin.Endocrin. 17, 473 (1957)
88. VENNING, E.H., B.SINGER and G.A.SIMPSON.
Adrenocortical function in toxemia of pregnancy.
Am.J.Obstet.Gynec. 67, 542 (1954)

89. VENNING, E.H., S.SYBULSKI, V.E.POLLAK and J.RYAN:
Aldosterone excretion in two adrenalectomized pregnant women.
J.Clin.Endocrin. 19, 1486 (1959)
90. WEILL, P.P.:
Science 87, 72 (1938)
91. WIELE, van de R.L., E.GURPRIDE, W.G.KELLY, J.H.LARAGH and
S.LIEBERMAN:
The secretory rate of progesterone and aldosterone in normal and abnormal late pregnancy.
Acta Endocr. Suppl. 51 (1960) 159
92. WOLFF, H.P. u. K.H.R.KOCZOREK:
Aldosteron in der klinischen Medizin.
Dtsch.Med.Wschr. 83, 201, 250 und 255 (1958)
93. WOLFF, H.P., K.H.KOCZOREK, W.JESCH u. E.BUCHBORN:
Untersuchungen über die Aldosteronausscheidung bei Leberkranken.
Klin.Wschr. 34, 366 (1956)
94. WÜRTERLE, A.:
Ausscheidung von Östrogenen und Pregnandiol in der Spätschwangerschaft.
Gebh.u.Frauenheilk. 1275 (1960)
95. ZANDER, J. u. A.M.v.MÜNSTERMANN:
Weitere Untersuchungen über Progesteron im menschlichen Blut und Gewebe.
Klin.Wschr. 894 (1954)
96. ZANDER, J.:
Klinik der inneren Sekretion.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
97. ZANDER, J.:
Brook Lodge Symposium on Progesterone.
The Upjohn Co. 1961



Aufrichtig danke ich Herrn Professor Dr. Thomsen, dem Direktor der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik, für die Überlassung des Arbeitsplatzes und die Bewilligung der für die Untersuchung notwendigen Mittel.

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn Professor Dr. Stark für die Überlassung des Themas und die freundliche Förderung der Arbeit.

Frau U. Krienitz bin ich für ihre Anleitung und Hilfe bei den Untersuchungen sehr dankbar.



LEBENS LAUF

Am 25. September 1940 wurde ich in Trier geboren als Tochter der Eheleute Peter Kramp und seiner Frau Änne, geb. Adrian.

Nachdem meine Eltern während des Krieges nach Morbach (Hunsrück) umgezogen waren, besuchte ich die dortige Volksschule. Die Reifeprüfung bestand ich im Jahre 1959 am Städtischen Neusprachlichen Gymnasium in Bernkastel-Kues.

Am 2. Mai 1959 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert. Dort legte ich im Herbst 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester studierte ich an der Friedrich Wilhelm-Universität in Bonn, an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und anschließend wieder in Mainz, wo ich am 12. Januar 1965 die ärztliche Prüfung bestand.

Seit dem 15. März arbeite ich als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des St. Vincenz- und Elisabeth-Hospitals in Mainz.



